

Caso clínico

Enfermedad de Graves-Basedow e hiperplasia tímica: una asociación que no nos debe extrañar



M.C. Villa-Blasco^a, E. Atienza-Sánchez^a, P. Escribano-Taioli^a, P. Romero-Cores^a, J.A. Rubio^{a,b,*}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España

^bDepartamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Alcalá, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de agosto de 2017

Aceptado el 8 de octubre de 2018

Palabras clave:

Enfermedad de Graves-Basedow

Enfermedad de Graves

Hiperplasia tímica

RESUMEN

El aumento del tamaño del timo asociado a hiperplasia tímica (HT) es frecuente en los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow (EGB), si bien es poco habitual detectarla en la práctica clínica diaria. Presentamos el caso de una mujer de 38 años con EGB, a quien se le detectó de manera incidental un aumento del timo. La paciente no tenía síntomas compresivos locales y la tomografía computarizada demostró engrosamiento homogéneo de mediastino anterior sugestivo de HT. Durante la evolución, se evidenció reducción del tamaño tras el control de la función tiroidea con fármacos antitiroideos. La presencia de algunas características radiológicas como aumento difuso y homogéneo de la glándula, ausencia de invasión de estructuras vecinas, calcificaciones o imágenes quísticas, sugiere la presencia de una HT. En estos casos, el tratamiento del hipertiroidismo y un control expectante son actitudes razonables. Conocer esta evolución puede evitar intervenciones diagnósticas o terapéuticas innecesarias.

Graves-Basedow disease and thymic hyperplasia: an association that must not surprise us

ABSTRACT

Thymic enlargement associated with thymic hyperplasia (TH), in patients with Graves-Basedow disease (GBD) is common, although it remains largely unrecognized in routine clinical practice. We present the case of a 38 year-old woman with GBD, to whom an incidental thymic enlargement was detected. The patient did not have local compressive symptoms and the computerized tomography showed homogenous thickening of the anterior mediastinum suggestive of TH. During evolution, a reduction in size was observed after thyroid function was controlled by anti-thyroid drugs. The presence of some radiological features such as diffuse and homogeneous gland enlargement, absence of invasion of neighboring structures, calcifications or cystic images suggests the presence of TH. In these cases treatment of hyperthyroidism and expectant management are reasonable responses. Recognizing this evolution can avoid unnecessary diagnostic or therapeutic interventions.

Keywords:

Graves-Basedow disease

Graves disease

Thymic hyperplasia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseantonio.rubio@salud.madrid.org (José Antonio Rubio)

Introducción

La hiperplasia tímica (HT) en presencia de enfermedad Graves-Basedow (EGB) es una asociación frecuente, sin embargo es inusual detectarla en la práctica clínica¹, siendo también excepcional que se aborde en revisiones sobre esta enfermedad². Por otro lado, su detección, cuando se presenta, ocasiona cierto grado de inquietud tanto al profesional que lo atiende como al paciente que lo padece, al plantearse dudas sobre qué actitud seguir. Presentamos un caso de EGB e HT recientemente tratado en nuestro departamento, discutimos su evolución y revisamos la literatura al respecto, intentando dar los aspectos claves en su abordaje clínico.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 38 años de edad, de etnia europea, que es derivada a la consulta de Endocrinología para valoración de un cuadro de hipertiroidismo. Entre los antecedentes personales destaca un parto vaginal cinco meses antes de consultar. En la anamnesis refería clínica de tres meses de evolución consistente en astenia, pérdida de peso (4 kg), nerviosismo, palpitaciones, insomnio e intolerancia al calor. La paciente no presenta sintomatología local compresiva. En la exploración física destacaba: IMC 22,7 kg/m², frecuencia cardíaca a 104 latidos por minuto y rítmica, glándula tiroidea aumentada de manera difusa (grado Ib de la OMS) sin nódulos palpables. No signos oculares de orbitopatía tiroidea autoinmune.

En la analítica detectamos: TSH <0,008 µU/L (0,4-5), tiroxinemia libre (T4L) 4,19 ng/dL (0,80-1,76), anticuerpos antitiroglobulina 100,4 IU/mL (<60), anticuerpos antimicrosomales >1300 IU/mL (<50) y anticuerpos anti-receptor de TSH (anti-TSHR) 10,2 U/L (<1). La cuantificación de anticuerpos anti-TSHR se realizó mediante ELISA, empleando un anticuerpo monoclonal tiroestimulante humano, M22^{3,4} (TRAB Fast™, RSR Limited, Cardiff, UK). Se realizó ecografía de tiroides donde se observó glándula aumentada de tamaño, heterogénea y con aumento difuso de la vascularización,

observándose una lesión de 41x22x8 mm adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo (LTI), que penetraba profundamente en el estrecho torácico. Ante estos hallazgos se realizó tomografía computarizada (TC) cervicotorácica, donde se observó que esa imagen en polo inferior de LTI se continuaba con un engrosamiento homogéneo de partes blandas en mediastino anterosuperior, bien delimitado de estructuras vecinas y que es compatible con una HT. En la fig. 1 (paneles superiores), se muestra dos cortes transversales y las dimensiones del timo, corte A, 2x1,5 cm y corte B, 2,5x2 cm, en los ejes transversal x anteroposterior respectivamente.

Se inició tratamiento del hipertiroidismo con metimazol 15 mg/día, en pauta descendente hasta llegar a 5 mg/día, con lo que se logró la normalización de los valores de T4L y de la TSH. Se repitió TC cervicotorácica 9 meses después, observando reducción significativa del engrosamiento de las partes blandas a nivel del mediastino anterior y superior. En la fig. 1 (paneles inferiores), se observa una reducción de tamaño de los ejes transversal y anteroposterior del timo, realizado en los mismos cortes que en el estudio basal, corte C, 1,2x1 cm y corte D, 1,2x1 cm, respectivamente. El título de anticuerpos anti-TSHR se redujo al año de tratamiento a niveles de normalidad, 0,25 U/L (<1).

Discusión

La HT es un hallazgo frecuente en los pacientes con EGB y fue descrito por primera vez por Halsted en 1914⁵. La reducción del volumen de la glándula con el tratamiento antitiroideo es lo más frecuente⁶ y esto suele ocurrir entre 2 y 24 meses tras el inicio del tratamiento⁷. Sin embargo, el hallazgo de un aumento del timo o de forma general una masa mediastínica anterior es infrecuente en la práctica asistencial¹. Por lo general, cuando se detecta es porque el paciente ha tenido otros síntomas no asociados al hipertiroidismo, como disnea, que motivaron realizar alguna exploración radiológica, como una TC o como un hallazgo incidental tras realizar un TC o bien una resonancia magnética nuclear¹.

Hay dos formas morfológicas de HT: *hiperplasia folicular linfoide*, que consiste en proliferación de folículos linfoides medulares del timo sin agrandamiento de la glándula, y la

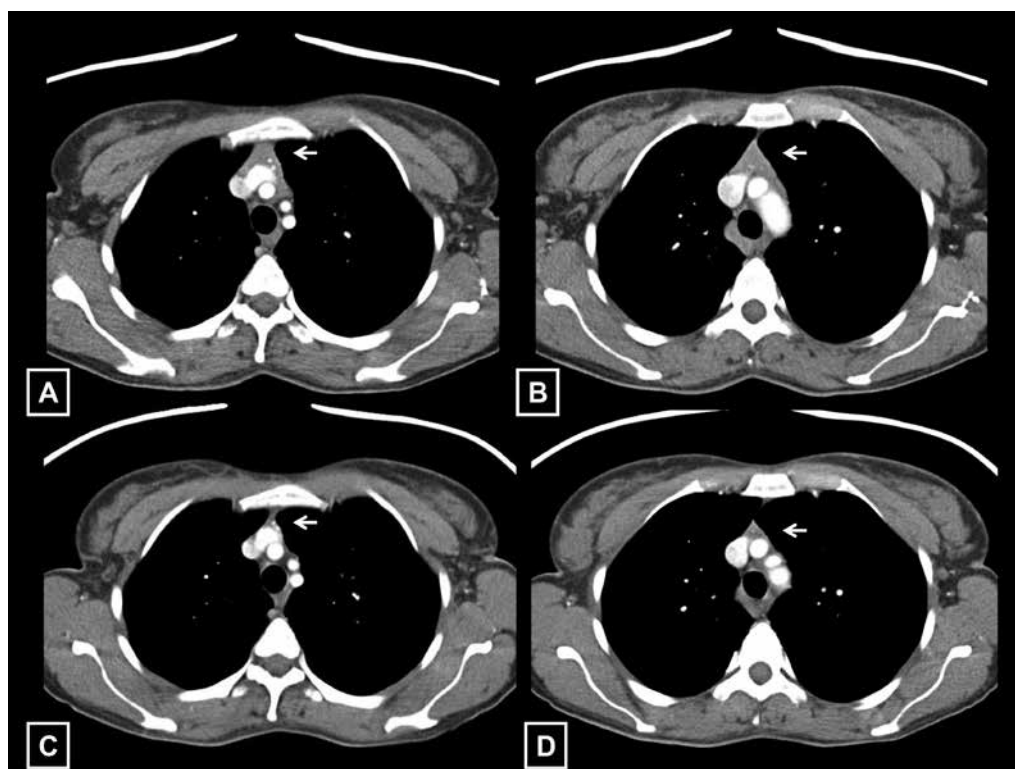


Figura 1

hiperplasia tímica verdadera, en la que se aprecia aumento en el tejido tímico y afecta tanto a corteza como a médula⁸. La expansión del tejido cortical tímico parece ser debido a un estado hipertiroidico, mientras que la hiperplasia linfoide parece correlacionarse con anormalidades inmunes subyacentes a la EGB⁹.

La patogénesis de la relación entre la EGB y la HT no se conoce con exactitud, aunque se han propuesto diversas hipótesis. Una de ellas propone que el aumento del timo podría preceder al desarrollo de enfermedades autoinmunes como la EGB, considerando al timo como un órgano importante en el reconocimiento de células propias por los linfocitos T¹⁰. Sin embargo, se ha demostrado que la timectomía no conduce a la remisión del hipertiroidismo en estos pacientes¹¹. La segunda teoría es más plausible y consiste en que los niveles elevados de anticuerpos anti-TSHR estimularían el receptor de TSH presente en el tejido tímico no neoplásico, causando el agrandamiento de la glándula^{6,12}. Además tenemos que considerar que los niveles altos de hormonas tiroideas inducen *per se* proliferación de las células epiteliales tímicas, con el consiguiente aumento del timo¹³, y este hipertiroidismo condicionaría hiperplasia fundamentalmente de la corteza, mientras que la alteración autoinmune en la EGB condicionaría sobre todo hiperplasia de la médula del timo¹.

En lo que respecta a la evolución, el tratamiento con fármacos anti-tiroideos puede inducir una involución tímica rápida, aunque a menudo incompleta¹. La disminución en el tamaño tímico podría ser producido, en parte, debido a la disminución de los niveles de las hormonas tiroideas, los efectos inmunosupresores de los anti-tiroideos y de la reducción del título de los anticuerpos anti-TSHR⁶. En el caso que presentamos, se observó una reducción del tamaño del timo asociado a normalización de los niveles de anticuerpos anti-TSHR y de la función tiroidea con el metimazol.

Un reto diagnóstico al que nos enfrentamos en estos pacientes, es la posibilidad de otras tumoraciones, de curso no tan benigno, que se puede observar en el mediastino anterior. El diagnóstico diferencial se establece con el linfoma, tumor mesenquimal, masa tiroidea y paratiroidea, metástasis, timomas e HT¹⁴. En una revisión reciente, se analizan los 107 casos publicados hasta ese momento¹. Once se sometieron a cirugía del timo, resultando en tumoraciones malignas: tres timomas y un linfoma linfoblástico de células T, por lo que la gran mayoría tuvieron curso benigno. En las series donde se han intervenido o realizado biopsia del timo a sujetos con criterios de HT en la radiología en pacientes con EGB, los resultados siempre han sido de benignidad¹⁴.

Características radiológicas en la TC sugestivas de benignidad, como homogeneidad de la masa, ausencia de calcificaciones o áreas quísticas, así como ausencia de extensión a estructuras circundantes, apoyaría un curso benigno y una actitud expectante, mediante seguimiento clínico y radiológico¹⁴. En el caso que presentamos, las características sugestivas de benignidad, así como la presencia de hipertiroidismo autoinmune, condicionó una actitud expectante. Una reducción de $\geq 50\%$ de su volumen, a los 6 meses tras la normalización de la función tiroidea confirma la sospecha diagnóstica de HT asociado a EGB. Recientemente se ha incluido a la RM, con la determinación del ratio del desplazamiento químico (en inglés *chemical shift ratio*) respecto al músculo paraespinal, así como el índice de intensidad de señal, como prueba diagnóstica para ayudarnos a discernir los casos dudosos con la TC^{15,16}.

En conclusión, los datos existentes en la literatura, al igual que lo comunicado en este caso, señalan que el hallazgo de aumento del timo, motivado fundamentalmente por HT en personas con EGB, deberían ser una asociación bien reconocida, que se beneficiaría en la mayoría de los casos de seguimiento radiológico y que tendría una evolución paralela al curso de la EGB, observando reducción progresiva del tamaño con la mejoría clínica y analítica. Datos radiológicos que no sugieran benignidad, apoyaría el tratamiento quirúrgico o biopsia del timo.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Dalla Costa M, Mangano FA, Betterle C. Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2014; 37:1175-9.
- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1552-65.
- Sanders J, Evans M, Premawardhana LD, Depraetere H, Jeffreys J, Richards T et al. Human monoclonal thyroid stimulating autoantibody. *Lancet* 2003; 362:126-128.
- Kamijo K, Ishikawa K, Tanaka M. Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: the M22-biotin-based ELISA initiated by Smith. *Endocr J.* 2005; 52:525-9.
- Halsted WS. Significance of the thymus gland in Graves' disease. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1914; 25:223-224.
- Murakami M, Hosoi Y, Negishi T, Kamiya Y, Miyashita K, Yamada M et al. Thymic hyperplasia in patients with Grave's disease: identification of thyrotropin receptors in human thymus. *J Clin Invest.* 1996; 98: 2228-34.
- Popoveniuc G, Sharma M, Devdhar M, Wexler JA, Carroll NM, Wartofsky L et al. Graves' disease and thymic hyperplasia: the relationship of thymic volume to thyroid function. *Thyroid* 2010; 9:1015-1018.
- Michie W, Gunn A. The thyroid, the thymus and autoimmunity. *Br J Clin Pract* 1966; 20:9-13.
- Fabris N, Mocchegiani E, Mariotti S, Pacini F, Pinchera A. Thyroid function modulates thymic endocrine activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62:474-478.
- McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27:73-89.
- Van Herle AJ, Chopra IJ. Thymic hyperplasia in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 32:140-146.
- Giménez-Barcons M, Colobran R, Gómez-Pau A, Marín-Sánchez A, Casteràs A, Obiols G. Graves' disease TSHR-stimulating antibodies (TSAbs) induce the activation of immature thymocytes: a clue to the riddle of TSBs generation?. *J Immunol.* 2015; 194:4199-206.
- Savino W, Dardenne M: Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocr Rev* 2000; 21:412-43.
- Haider U, Richards P, Gianoukakis A. Thymic Hyperplasia Associated with Graves' Disease: Pathophysiology and Proposed Management Algorithm. *Thyroid.* 2017; 27:994-1000.
- Priola AM, Priola SM, Ciccone G, Evangelista A, Cataldi A, Gned D et al. Differentiation of rebound and lymphoid thymic hyperplasia from anterior mediastinal tumors with dual-echo chemical-shift MR imaging in adulthood: reliability of the chemical-shift ratio and signal intensity index. *Radiology.* 2015; 274:238-249.
- Karabulut N. Quantitative MRI of the Thymus: Chemical-Shift Ratio, Signal Intensity Index, and Apparent Diffusion Coefficient Value. *Am J Roentgenol.* 2016; 206: W97. 10.2214/AJR.16.16086.